Aus der Universitäts-Hautklinik Marburg-Lahn.
(Direktor: Professor Dr. Ruete.)

Die Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe mit besonderer Berücksichtigung der Extrakte.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Norbert Brühl
aus Herdorf.

Marburg 1932

Buchdruckerei von Joh. Hamel, Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 22. Januar 1932.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Dr. Ruete.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die K. B. R. hat in den letzten Jahren durch die überzeugenden Erfolge *Cohn's* und *Gräfenberg's* nähere Beachtung in Deutschland gefunden. Durch diese Reaktion werden, wie *Oppenheim, Müller* und *Bruck* bereits im Jahre 1906 feststellen konnten, Gonokokkenantikörper im Blutserum von Gonorrhoekranken nachgewiesen. Während andere diagnostische Hilfsmittel, wie die Intrakutanreaktion, Agglutinations- und Präzipitationsmethode, zur Feststellung der Gonorrhoe sich nicht durchsetzen konnten, hat neben dem Kulturverfahren die K. B. R. allgemeine Anerkennung gefunden. Jedoch sind die Berichte in der Literatur über die praktische Bedeutung dieser Reaktion sehr widersprechend. In der Hauptsache dürfte dies wohl darauf zurückzuführen sein, daß die K. B. R. nur dann einwandfreie Resultate zeitigen kann, wenn bei der Ausführung derselben ein geeignetes Antigen verwandt wird, da durch die Güte und Qualität des Antigens eine spezifische und dauernd gleich bleibende Reaktion weitgehendst gewährleistet wird.

Zelitschewa verlangt als Wesentlichstes von einem guten Antigen folgende drei Eigenschaften: Leichte Darstellbarkeit, Stabilität und Spezifität. Es galt also, einen Extrakt zu finden, der diese drei Qualitäten in sich vereinigte, eine Aufgabe, die auch heute noch nur bis zu einem gewissen Grade gelöst ist. Um diesen theoretischen Anforderungen wenigstens näher zu kommen, gingen die einzelnen Autoren die verschiedensten Wege. Es wurden eigens für die K. B. R. hergestellte Extrakte fertig bezogenen Vakzinen gegenüber gestellt.

Die antigenen Eigenschaften der selbst bereiteten Gonokokkenaufschwemmungen sind natürlich von der Art der Lebensbedingungen der verwandten Stämme abhängig. Daher wird zur Züchtung der Gonokokken das verschiedenste Nährmaterial angegeben. *Cohn* schreibt einem Kochblutagar nach *Lewinthal* die besten Erfolge zu. *Cook* und *Stafford* wenden hodenhaltigen Agar an, dem 10% koaguliertes Blut zugesetzt ist. *Tulloch* gibt

dem Nährboden 10% citronensaures Kaninchenprotoplasma zu. In neuerer Zeit wird von *Lewin* auf *Hiblers* Hirnbreiagar als gut brauchbares Material für das Wachstum der Gonokokken hingewiesen. *Wilson, Forbes* und *Schwartz* erhalten das beste und gleichbleibendste Antigen, wenn die Gonokokken auf einem stärke- und hämoglobinfreien Agar gewachsen sind. In flüssigem Nährsubstrat wurden Gonokokken von *Freudenthal, Fischer und Stern, Djembskaja* gezüchet. Die meisten Autoren halten Suspensionen von Asciteskulturen für die geeignetsten.

Das Ueberimpfungsmaterial, das zur Gonokokkenzüchtung verwandt wird, dürfte wohl im allgemeinen gleichgültig sein. So empfiehlt z. B. *Escudero* die Harnblase zu spülen, mit 70—80 ccm NaCl-Lösung zu füllen und nach einer Prostatamassage aufzufangen. Das Zentrifugat dieser Auswaschungsflüssigkeit soll dann auf Ascitesagar ausgestrichen werden. Gewöhnlich wird jedoch etwas von dem Harnröhren- oder Cervixsekret eines frisch Gonorrhoekranken auf Ascites überimpft.

Weniger wichtig ist anscheinend der Zeitpunkt, zu dem die Reinkulturen von Gonokokken abgeschwemmt werden sollen, d. h. ob möglichst junge oder 1—3 Tage alte Suspensionen von Gonokokken verwendet werden. Ueber drei Tage hinauszugehen, ist wegen der Degenerationserscheinungen und des damit verbundenen Antigenverlustes nicht möglich. Vor allem ist es nötig, daß die Gonokokkenkulturen auf der Höhe des Wachstums stehen. Dies ist natürlich wieder abhängig von der Art und Qualität des Agars, so daß einheitliche Angaben über den Termin, an dem die Gonokokken brauchbar sind, nicht bestehen. So genügt nach *Torrey* eine Gonokokkenemulsion nach 6stündigem Wachstum. *Tulloch* empfiehlt, möglichst rasch gewachsene Kulturen zu verwenden, da mit der Wachstumsdauer antikomplimentäre Eigenschaften auftreten. *Cohn* berichtet von 48—72 Stunden bebrüteten Gonokokkensuspensionen. Das Optimum liegt wohl zwischen 24 und 48 Stunden, wie es von den meisten Autoren angegeben wird.

In der Serologie haben in der neueren Zeit eine Reihe von Forschern verschiedene Gonokokkentypen unterschieden, während andere zwar keine genauen Grenzen zwischen den einzelnen Kulturen ziehen, trotzdem aber den Gonokokken nicht gleiche antigene Eigenschaften zuschreiben (zt. nach *Zelischewa*: *Teague,*

Jotten, Watabiki, Torrey, John, George Buckell, Tulloch). Daraus resultiert die weitere Frage, erzielt man mit monovalenten oder polyvalenten Antigenen die besten Resultate? *Tulloch* berichtet in einer Abhandlung im Journ. of the roy army med. corps., daß in der dortigen Gegend die Gonorrhoeinfektionen in 70% der Fälle durch denselben Gonokokkentyp hervorgerufen würden. Er kommt daher zu dem Schluß, daß ein monovalentes Antigen von diesem „prävalierden" Stamm vollständig ausreiche. Ebenso untersuchte *Gräfenberg* ein großes Material mit einer Aufschwemmung eines Gonokokkenstammes, und glaubt, daß ein monovalentes Antigen vollkommen genügt. *V. d. Hoeden* behauptet, daß ein polyvalenter Extrakt gegenüber monovalenten keinen Vorteil biete. Die meisten Autoren bevorzugen jedoch polyvalentes Antigen, da sie glauben, daß eine Antikörperbildung nur mit dem abgestimmten Antigen des betreffenden Gonokokkenstammes nachgewiesen werden könne (*Rubinstein, Gauran, Klöppel, Cohn, Jaskolko, Heiner, Sonea, Vintici, Gheorghiu, Hoeden, Funk, Hull, Jausion, Meersman, Pecker, Levy, Osmond, Gelman, Karischewa*). Im allgemeinen hat man sich daher zugunsten der aus mehreren Gonokokkenstämmen bereiteten Antigene entschieden.

Wieviel Stämme zu einer Antigenbereitung notwendig sind, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Es liegt sehr nahe anzunehmen, daß eine größere Anzahl verschiedener Stämme bessere Resultate bei der Anstellung der K. B. R. ergibt, da dadurch viel eher die Wahrscheinlichkeit besteht, daß so mehr gonorrhoische Seren erfaßt werden. Daber schwankt die Anzahl der verwandten Stämme ganz erheblich. *Bezancon, Müller, Oppenheim, Gauran, Torrey, Teague* arbeiten mit 6, *Levi, Urbain, Lièvre* mit 8 Stämmen. Den meisten genügen etwa 10—14 Kulturabschwemmungen (*Cohn, Funk, Lailey* et *Cruiskhank, Jausion, Meersmann* und *Pecker, Osmond* und *Oliver*). Bei den Versuchen von *Gheorghiu* kamen Abschwemmungen von 18 Kulturen zur Anwendung, bei *Sonea* 30 Stämme. *Freudenthal, Fischer* und *Stern* stellten den Extrakt aus 44 Gonokokkenkulturen her. Man muß erzielen, daß sämtliche oder wenigstens die Mehrzahl der Gonokokkentypen in den Antigenen vertreten sind.

Nun könnte man dementsprechend annehmen, daß eine von

demselben Patienten, dessen Serum untersucht werden soll, hergestellte Kulturauschwemmung von Gonokokken das geeignetste Antigen darstelle. Jedoch geben diese Extrakte nach *Kristjansen* keine besseren Resultate als andere Antigene. Der Grund dürfte vielleicht in einer weniger guten Wachstumsfähigkeit und in einer minder ausgeprägten antigenen Eigenschaft dieses Stammes liegen. *Kristjansen* empfiehlt daher, zur Antigenbereitung immer eine Aufschwemmung von Mischkulturen zu verwenden.

Das Abschwemmungsmaterial für die Kulturen ist ganz verschieden. *Freudenthal, Fischer* und *Stern* nehmen dazu Ascites- oder Serumbouillon. Destilliertes Wasser wurde von *Jausion, Meersman* und *Pecker, Zelitschewa* verwendet. Meist üblich ist die physiologische Kochsalzlösung.

Die größte Schwierigkeit bei der Antigenbereitung besteht darin, das Antigen haltbar zu machen, da eine gewöhnliche Suspension von Gonokokken schon nach 14 Tagen bis 3 Wochen nicht mehr brauchbar ist. Gleichzeitig ändert sich bei einem solchen Extrakt auch dauernd der Titer. Trotzdem verzichten einige Autoren auf ein Mittel zur Konservierung des Antigens. So stellte *Zelitschewa* einen Teil seiner Versuche mit einer einfachen Abschwemmung von Gonokokken mit physiologischer Kochsalzlösung an. *Greszczykiewicz* erzielte mit einer von mehreren Gonokokkenstämmen hergestellten Suspension mittels Kochsalzlösung die besten Erfolge.

Van d. Hoeden benutzt als Antigen 48 stündige Gonokokkenkulturen, die mit 2—3 ccm NaCl-Lösung pro Röhrchen abgespült werden. Diese Suspension wird eine Nacht im Eisschrank anfbewahrt. Vor dem Versuch wird die über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit abpipettiert, mit Kochsalzlösung verdünnt und durchfiltriert. Verfasser hebt hervor, daß dieser Extrakt sehr spezifisch und die Resultate dauernd gleich gut seien.

Wegen der Schwierigkeit der Züchtung der Gonokokken und um der Umständlichkeit aus dem Wege zu gehen, immer frische Extrakte bereiten zu müssen, hatte man schon lange das Bestreben, einen Extrakt zu finden, der einerseits lange Zeit haltbar ist, dessen Titer andererseits konstant bleibt. Um dies zu erreichen, wurden von den Autoren die verschiedensten Methoden erdacht.

Den einfachsten Weg geht wohl *Cohn,* der 6—12 Stämme, die auf Lingelsheim'schem Kochblutagar gewachsen, nach 24—28 Stunden mit je 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung abschwemmt. Die Kulturen werden vorher genau auf irgendwelche Verunreinigungen geprüft. Stückchen von Ascitesagar, die evtl. abgespült wurden, müssen vorsichtig entfernt werden, da dadurch die Spezifität der Reaktion beeinflußt wird. Die Aufschwemmung wird in vorher sterilisierten braunen Flaschen aufbewahrt, dann mit 0,5% Phenol versetzt. Der Titer wird erst, nachdem das ganze 2—3 Monate im Eisschrank gestanden hat, bestimmt und hält sich dann ziemlich lange konstant auf 0,03 auf ein Viertel-Dosen berechnet.

Nach derselben Methode stellten *Funk, Novotel'nova* und *Bilbao, Morillo* Extrakte her. Ebenso versetzten *Kurockina, Korneco, Karischewa* die mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Gonokokkenaufschwemmungen mit 0,5% Phenol und stellten fest, daß diese Extrakte, im Eisschrank aufbewahrt, etwa 2—4 Monate zu verwenden seien.

Kurockina und *Korneco* fanden allerdings, daß eine Emulsion von Gonokokken in NaCl-Lösung, die mit Urotropin versetzt wurde, besser sei als Phenolantigen. *Zelitschewa* untersuchte eine Reihe von Seren mit dem nach *Cohn* bereiteten Extrakt, gleichzeitig mit einem Phenolextrakt, der eine zeitlang erhitzt war. Der Versuch entschied sich zugunsten des nicht erhitzten Antigens.

Eine andere Methode der Antigenbereitung wird von *Lailey* und *Cruiskhank* beschrieben. Sie spülen 24 stündige Kulturen (etwa 12—14 Stämme) mit Kochsalzlösung ab, versetzen diese Emulsion mit $n/_{10}$ Natronlauge und neutralisieren mit $n/_{10}$ Salzsäure. Jedoch sollen nach *Tulloch* Gonokokkensuspensionen, die mit Säuren oder Alkalien behandelt wurden, ungeeignet sein, da dadurch das Eiweiß der Gonokokken stark verändert und die Reaktion nicht mehr spezifisch ausfalle.

Jausion, Meersman und *Pecker* bringen alkoholisches Antigen zur Anwendung, dem in einem bestimmten Mengeverhältnis eine wässrige Lösung von Kalium caustic. beigegeben wird. *Levy-Sodal* prüfte dies so hergestellte Antigen und fand, daß dies am spezifischsten und längsten haltbar sei.

Antiforminextrakte, wie sie mit anderen Bakterien gemacht wurden, versuchten *Martland, Jaskolko* und *Zelitschewa.* Von

den Autoren wird jedoch immer wieder darauf hingewiesen, daß der Chorgehalt der Antiforminlösung genau bestimmt wird und nicht mehr als 0,3% betragen darf. Neuerdings hat *Zelitschewa* darauf aufmerksam gemacht, daß die umständliche Methode der Chlortitration überflüssig sei; die durch den Zusatz von Antiformin bedingte Klärung der Suspension zeige den Moment an, wo die Chlormenge für die Auflösung der Gonokokken die optimale sei. Dies Antigen muß dann neutralisiert und zur Entfernung des evtl. überschüssigen Chlors erhitzt werden. Nach *Jaskolko* ist der so bereitete Extrakt 3 Monate, nach *Zelitschewa* etwa 5—6 Monate zu gebrauchen, wobei sich der Titer nur wenig verändern soll.

Eine große Rolle spielen auch die mit Wärme behandelten Gonokokkenemulsionen. *Rubinstein* verwendet 24stündige Abschwemmungen, die eine halbe Stunde auf 60° erhitzt waren. *Gheorghiu* spült die Kulturen bereits nach 18 Stunden ab und erhitzt diese Suspension eine halbe Stunde lang auf 50°.

Von anderen Autoren werden die Gonokokkenabschwemmungen zunächst zentrifugiert, mit Kochsalzlösung gewaschen und dann erst der Hitze, gewöhnlich 60° ausgesetzt. So stellten *Müller, Oppenheim, Teague, Torrey, Rubinstein, Gauran, Besancon, Weil* ihre Extrakte her.

Tulloch nimmt Gonokokkenkulturensuspensionen, läßt diese durch flüssige Luft vereisen, wieder auftauen, um dann zu zentrifugieren. Ueber die Haltbarkeit dieses Extraktes macht er keine Angaben, hebt aber die große Spezifität und die geringe antikomplementäre Eigenschaft dieses Antigens hervor.

Sehr kompliziert ist die von *Price* angegebene Art der Extraktbereitung. Er verwendet 48stündige Kulturen von Hydrozelenflüssigkeit enthaltendem Agar; diese werden mit 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, sodaß ein ccm 3500 Millionen Keime enthält. Zu dieser Suspension wird 1 ccm Normalnatronlauge zugesetzt und das Ganze 2 Stunden im Wasserbad bei 37 Grad erwärmt. Dann gibt man das gleiche Volumen absoluten Alkohol dazu und wärmt wieder drei Stunden im Wasserbad. Diese Lösung bleibt eine Nacht im Eisschrank, der weiße Bodensatz wird in 5 ccm 0,1% Formol-Kochsalzlösung

aufgenommen. Leider gibt der Verfasser keine Auskunft über die Stabilität dieses Antigens.

Leri, Urbain, Lièvre und *Weil* arbeiten mit einem Extrakt, der folgendermaßen bereitet ist: 8 Gonokokkenstämme werden in Aetheralkohol abgetötet. Ein Gramm dieser Trockensubstanz wird in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die trockene Bakteriensubstanz soll sich gegenüber anderen Gonokokkenantigenen unbegrenzt halten.

Denjenigen Autoren, die die K. B. R. mit selbsthergestellten Extrakten anstellen, stehen diejenigen gegenüber, die mit fertig bezogenen Antigenen arbeiten. Unter diesen ist wieder zu unterscheiden zwischen denen, die eigens für die K. B. R. angefertigte Antigene, und denen, die käufliche Vakzine gebrauchen. Zu den ersteren ist vor allem das Labopharma, eine nach den Vorschriften *Cohns* zubereitete Gonokokkenemulsion zu rechnen, wie sie von *Dörffel, Kadisch, Neuberg, Förster, Poehlmann, Engelhardt* und *Summent* benutzt wurde. *Poehlmann* stellte einen Teil seiner Versuche mit einem ihm von den *Behring*-Werken zur Verfügung gestellten Antigen an. Vergleichsweise arbeitete er gleichzeitig mit einem Extrakt der Sächsischen Serumwerke, außerdem mit einem Antigen nach Bruck (Schering), das nach seinen Angaben jedoch unbrauchbar ist.

Außer den vorher angeführten Gonokokkenantigenen sind im Schrifttum einige italienische Präparate zur Anstellung der K. B. R. angegeben. Als das beste wird eine Gonokokkenemulsion des Mailänder Serotherapeutischen Institutes erwähnt, das von *Podestà, Pellegrini, Buquicchio, Jaja, Gnocchi* gebraucht wurde.

Unter den Vakzinen spielen bei der Anstellung der K. B. R. das Gonargin und Arthigon eine große Rolle. Gonargin wird dabei meist in Form des Gonargin „extra stark" verwandt. Da dieses eine milchige, ziemlich dicke Flüssigkeit ist, muß es erst mehrmals zentrifugiert werden, bis die übrig bleibende Lösung klar ist, anderenfalls sind sehr viele Unspezifitäten zu erwarten (*Heuck* und *Lochbrunner*). Dieses so vorbehandelte Gonargin „extra stark" wurde von *Savnik* und *Prochazka, Bucquicchio, Spicca, Balbi* und *Balduzzo, Podestà, Kwiatkowski, Legezynski, Kadisch, Heiner, Poehlmann, Engelhardt* und *Summent* bei der Anstellung der K. B. R. benutzt.

Arthigon kommt sowohl als das gewöhnliche, zur intravenösen Injektion gebräuchliche, als auch Arthigon „extra stark“ zur Anwendung (*Savnik, Prochazka, Pellegrini, Gnocchi, Bruck, Hecht, Brühl, Dörffel, Podestà, Behrmann Rosenberg* und *Poehlmann*). Neben diesen beiden Vakzinen fallen die übrigen von den einzelnen Forschern angegebenen, wie das *Brucchettini*-sche Vakzin (*Pellegrini*), Gonocid und Vakzigon (*Savnik* und *Prochazka*), das Mailänder Vakzin (*Pellegrini*) Gonovakzin und Neo-Dmegon (*Gnocchi*), Biogon, ein Präparat von Dujarik de la Rivière des Pasteurinstituts (*Buquicchio*) für eine Beurteilung der Antigene nicht ins Gewicht, da sie im allgemeinen zu wenig ausgeprobt sind. Einige von diesen werden von den Forschern direkt als unbrauchbar abgelehnt, wie z. B. das Gonovakzin, Neo-Dmegon und Biogon.

Ueber die Spezifität der K. B. R. mit den verschiedenen Antigenen geben die folgenden Tabellen auf Seite 11 und 12 Auskunft:

Die erste Tabelle gibt Auskunft über die Erfolge, die mit selbsthergestellten Extrakten bei der K. B. R. erzielt wurden. Wir sehen daraus, daß der Durchschnitt der positiven Gesamtergebnisse etwa 80% beträgt. Die Schwankungen der mit den verschiedenen Extrakten ausgeführten K. B. R. sind allerdings sehr erheblich. Am auffallendsten ist der Unterschied in den Angaben der Rubrik „akute Gonorrhoe“, die als höchste Ziffer 90% (*Cohn*), als niedrigste 0% (*Osmond* und *Zelitschewa*) aufweist. Der Grund liegt wohl in der nicht einheitlichen Auffassung über die verschiedenen Gonorrhoestadien. *Zelitschewa* z. B. teilt seine Ergebnisse bei der akuten Gonorrhoe in „einfache akute Gonorrhoe der Harnröhre“ und „akute Gonorrhoe mit Komplikationen“ (Prostatitis, Spermatocystitis u. s. w.) und findet bei der Urethritis gonorrhoica simplex mit sämtlichen von ihm verwandten Extrakten keine positive Komplementablenkung, während er bei der akuten Gonorrhoe mit Komplikationen hohe Prozentzahlen erreicht. Daher lassen sich aus der Tabelle keine sicheren Schlüsse über die Vorteile der einzelnen Antigene ziehen. Jedoch nähern sich die Gesamtresultate der positiven Reaktionen, die mit den verschiedenen Extrakten erreicht wurden, sodaß die Differenzen hier nur etwa 30% betragen. Die besten Ergebnisse weist *Gheorgiu* mit einem durch eine halbe Stunde erhitzten Extrakt

Name des Autors	Selbsthergestellte Extrakte	akute Gonorrhoe	chron. Gonorrhoe	Gonorrhoische Kompl.	Gesamtergebnisse	Unspezifitäten
Lailey	24 st Kulturen mit 1000 Millionen Keimen in 1 ccm, abgetötet mit Normal-Zehntel-Natronlauge, neutralisiert mit Salzsäure				53%	
Martland	Antiforminextrakt				73%	
Pellegrini	selbsthergest. Extrakt	22,7%	14,2%	—	18,79%	
Bezancon, Weil und Rubinstein	Aufschwemmung in NaCl, zenzrifugiert, gewaschen, 1 Std. auf 60 Grad erhitzt				87,5%	Nur Rheumatismuskranke
Rubinstein	24 st. Kulturen in NaCl auf 60 Grad erhitzt				87%	30% bei Lues
Sonea u. Vintici	6—30 Stämme, zubereitet wie ein Extrakt von Bezancon-Rubinstein	70%	80%	100%	83,3%	
Georghiu	18 st. Kulturabschwemmnng, ½ Std. auf 50 Grad erhitzt	87,8%	100%	100%	95,9%	
Crosti	Aufschwemmung von Gc. in physiolog. NaCl.	50%		100%	75%	
Sirvindt u. Goldberg	spirituöser Extrakt von 6—11 Stämmen mit Zusatz von Benzoe.	47%	80%	82%	69,6%	
Cohn	Phenolextrakt	90%	60%	90%	80%	5—7%
,,	,,	60%	80%	95%	78,3%	
Levy-Sodal	Antigen n. Rubinstein, Jausion, Meersman u. Pecker und eine gewöhnliche Aufschwemmung von Gonokokken in NaCl				40,5%	
Osmond	Polyvalentes Antigen		50%	100%	50%	0,6%
Karischewa	Polyvalentes Antigen	67%	83%	100%	83%	
Leri, Urbain u. Weil	8 Stämme in Aetheralkohol abgetötet. 1 gr. Trockensubstanz mit 20 ccm phys. NaCl				50%	0,74 %
Novotel'nova u. Bibinova	Polyv. Antigen nach Vorschrift Cohns					
Zelitschewa	Antiformin-Extrakt		6%	97,5%	34,5%	0,1
,,	NaCl Emulsion		2%	94%	32%	2%
	Wässeriger Extrakt		8%	82,5%	30,2%	4%
	Phenolextrakt nicht erhitzt		4%	69%	24,3%	2%
	Phenolextrakt erhitzt		5%	63,5%	22,8%	1%

Name des Autors	Vakzine	Gonorrhoe akute	Gonorrhoe chron.	Kompl.	Gesamtresultate	Unspezifitäten
Heuck und Lochbrunner	Gonargin „extra stark“	—	80%	80%	53,3%	— —
Spicca	„	55,5%	68,5%	60%	61,3%	
Heiner	„	63%	90%	95%	82,67%	
Buquicchio	„	—?	—?	—?	43%	23%
Balbi und Balduzzo	„	5%	70%	90%	55%	1,1%
Kwiatkowski	„	34%	61%	93,75%	62,6%	
Osmond	„	76%			76%	
Savnik u. Prochazka	„	27,7%	73,12%	89,62%	63,4%	
Heiner	„	52%	78%	94%	74,5%	
Gans	„	—?	—?	—?	49,2%	16,4% u. z. bei Tuberkulose, Gravität, Cholezystitis, Lues.
Pellegrini	Arthigon	1%	2%	—	1,5%	
„	Mailänder Vakzin	8,3%	25%	27,3%	20,21%	
Buquicchio	„	—?	—?	—?	73%	40,5%
Dörffel	Antigen Scheering	18,5%	—	20,5%	20%	
Brühl, R.	„	16,6%	—	82,4%	49,5%	12,3% bei Gravitität und Lues
Gelmann	„	—	83%	100%	61%	
Dörffel	Antigen Cohn	38%	—	59%	48,5%	13% b. Lues
Funk	„	60%	80%	93,5%	77,8%	
Rosenfeld	„	60%	80%	93,5%	77,8%	
Morillo	„	80,2%	73,7%	96%	83,3%	13,5% bei Lues 17,8% Urethritis 14,2% bei Abort
Förster	Labopharma	45%	75%	92,5%	70,8%	7,5% b. Lues
Engelhardt u. Summent	Gonargin und Labopharma		75%	100%	58,3%	16%
Landesmann	Polyvalentes Vakzin	51,7%	67%	79,9%	66,3%	

auf. Die Angaben *Cohns,* der immer mit Phenolantigen arbeitete, schwanken in den beiden angeführten Untersuchungsergebnissen besonders bei der akuten Gonorrhoe stark, sodaß man auch daraus über die Güte des Extraktes wenig sagen kann.

Vergleichend lassen sich die Ergebnisse *Zelitschewas* am besten auswerten, der mit den von ihm gebrauchten Extrakten große Differenzen bei der K. B. R. erhielt, sodaß hier eindeutig der Vorteil eines guten Antigens erhellt. Die meisten positiven Ergebnisse bekam er mit einem Antiforminextrakt, der auch gleichzeitig die geringsten Unspezifitäten ergab, während das Phenolantigen die schlechtesten Erfolge zeitigte.

In der zweiten Tabelle sind die in der Literatur angegebenen Ergebnisse der mit Vakzine angestellten K. B. R. aufgeführt. Auch hieraus ist zu ersehen, daß die Resultate mit den verschiedenen Antigenen erheblich schwanken. Die höchsten Durchschnittsresultate finden wir mit dem Antigen „Cohn", danach mit Gonargin angegeben. Gute Erfolge zeigt auch *Buquicchio* mit einem Mailänder Vakzin, mit dem er allerdings 40% Unspezifitäten erhielt. Selbst die Ergebnisse der mit demselben Antigen ausgeführten Reaktionen sind absolut nicht einheitlich. So beträgt z. B. die Differenz zwischen den höchsten und niedrigsten Werten, die mit Gonargin „extra stark" erzielt wurden, etwa 39% (*Buquicchio* und *Heiner*). Ebenso finden wir bei den mit Antigen „Cohn" angegebenen Resultaten eine Difterenz von etwa 35%, bei dem Antigen „Schering" 41% (*Dörffel* und *Gelmann*).

Unspezifitäten werden in der Literatur vor allem bei Lues, etwas weniger bei Gravidität erwähnt (*Rubinstein, Gauran, Martland, Balbi, Balduzza, Jaja, Hecht, Morillo, Szwojnicka, Levy-Sodal, Gans),* sehr oft bei Meningokokkenaffektionen (*Wollstein, Colombo, Ark'Wright, Cohn, Funk, Kristjansen, Oliver*). Unspezifische Resultate werden außerdem bei Arthritis, Scharlach, Arzneiexanthemen, Ulzera mollia, Tuberkulose, Cholecystitis, Aborten, Carzinomen gefunden (*Funk, Sodal, Neuberg, Mauricio, Gans, Morillo*).

Die Schwankungen der Unspezifitäten mit den einzelnen Antigenen ist schwer zu beurteilen, da sie von den Verfassern meist nicht angegeben werden. Jedenfalls findet man entsprechend den hohen Ergebnissen positiver Komplementablenkung bei Gonargin und Labopharma durchschnittlich auch verhältnismäßig große Unspezifitätsziffern, wie z. B. nach *Buicchio* 23%, nach *Gans* 16,4% bei Anwendung von Gonargin, 14% bei Anwendung von Labopharma. Zur Beurteilung der Unspezifitäten bei

den mit selbsthergestellten Extrakten angestellten K. B. R. sind wohl am besten die vergleichenden Resultate *Zelitschewa*s, der entsprechend den niederen Allgemeinwerten auch geringe Unspezifitäten erhält, die von 0,1% bei Antiforminextrakten bis 4% bei wässerigen Extrakten differieren.

Auf Anregung von Herrn Professor *Ruete* habe ich nun im Folgenden versucht, einerseits die K. B. R. mit selbsthergestellten Extrakten anzustellen und ihre Haltbarkeit zu prüfen, andererseits die Spezifität der verschiedenen Antigene, sowohl der in der Literatur angegebenen gebräuchlichen Vakzine, als auch der selbsthergestellten Extrakte vergleichend zu untersuchen.

Bei der Bereitung aller unten angegebenen Antigene wurden Gonokokkenabschwemmungen von gewöhnlichen Asciteskulturen verwandt. Durchweg kamen, entsprechend der Bevorzugung der polyvalenten Antigene, wie sie von den meisten Autoren angegeben wird, 10—12 Stämme für einen Extrakt zur Anwendung. Es wurde darauf geachtet, daß die Stämme möglichst jung waren, d. h. daß von jedem Patienten mit einer frischen Gonorrhoe eine Kultur angelegt und die älteren Stämme nicht verwandt wurden. Die Kulturen wurden von Platten auf Ascitesröhrchen überimpft und genauestens auf Sterilität geprüft. Vor dem Abschwemmen wurde das Kondenswasser vorsichtig entfernt und bei der weiteren Verarbeitung möglichst weitgehend die Sterilität des verwandten Materials gewahrt.

Zunächst kam bei der Anstellung der K. B. R. eine einfache Gonokokkenemulsion in Kochsalslösung zur Anwendung. 24 höchstens 48 stündiger Kulturen wurden mit 3,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung pro Reagensglas abgeschwemmt und in eine sterile, braune Flasche gegeben. Diese wurde zunächst einen Tag in den Eisschrank gestellt, sodann im Schüttelapparat wenigstens 48 Stunden, meist 72 Stunden geschüttelt und so die Gonokokken rein mechanisch zerstört. Darauf wurde dieser Extrakt 8 Tage im Eisschrank aufbewahrt und kam erst dann zur Anwendung. Der Titer eines solchen Extraktes betrug gewöhnlich 0,025—0,03 und fiel bei längerem Gebrauch weiter ab. Ein solcher Extrakt ist jedoch im Höchstfall 4 Wochen haltbar. Meist wurde schon nach 14 Tagen wenn diese geruchlose Emulsion übelriechend wurde und größere Flockungen zeigte der Extrakt nicht mehr verwendet, da dann auch der Titer nicht konstant blieb und die Reaktion

nicht mehr spezifisch ausfiel. Im Höchstfalle wurde ein solcher Extrakt 3 Wochen gebraucht.

Ein Phenolextrakt wurde auf die gleiche Weise wie ein Kochsalzextrakt bereitet, nur mußte eben nach Angabe *Cohns*, nachdem der Extrakt 3 Tage geschüttelt war, 0,5 % Phenol, d. h. 1 ccm einer 5 % Phenollösung auf 10 ccm der Gonokokkenemulsion zugegeben werden. Dieser Extrakt wurde zunächst 14 Tage bis 3 Wochen im Eisschrank aufbewahrt und erst dann der Titer bestimmt. Ich machte dabei dieselbe Erfahrung, die auch von anderer Seite angegeben wird, daß der Extrakt, sofort verwendet, keinen konstanten Titer aufwies, sondern dieser dauernd schwankte, während bei einem einige Wochen im Eisschrank aufbewahrten Antigen der Titer konstant auf etwa 0,03 blieb. Nach etwa 2—3 Monaten fiel der Titer dieses Phenolantigens 0,05. Er blieb während der ganzen Zeit der Versuchsdauer auf diesem Titer und ist auch heute noch in dieser Form in Gebrauch.

Außerdem wurden die Versuche mit einem Antiforminextrakt ausgeführt. Dieser wurde nach den Angaben *Zelitschewas* hergestellt. Jedes Reagensglas wurde mit 3,5 ccm dest. Wasser gespült, das ganze zusammengegossen und mit Antiformin versetzt, bis sich das Substrat aufgehellt hatte. Dies Antigen wurde dann mittels Schwefelsäure gegen Lakmus neutralisiert und vorsichtig erwärmt, bis kein Chlorgeruch mehr feststellbar war Das so hergestellte Antigen war jedoch nicht lange haltbar. Der Titer war von Anfang an schwankend, so daß vor jeder Reaktion austitriert werden mußte. Während der Titer etwa 8 Tage nach Fertigstellung des Extraktes 0,04 betrug, fiel er in 4—6 Wochen soweit ab, daß der Extrakt nicht mehr gebraucht werden konnte. Wahrscheinlich werden die Gonokokken durch das Antiformin in Kombination mit der zur Neutralisation notwendigen Säure derart chemisch verändert, daß nach und nach die antigenen Eigenschaften vollständig verloren gehen, worauf schon in der Literatur von verschiedenen Autoren hingewiesen wurde.

Auf folgende Art wurde ein Chloroformextrakt bereitet. Die Reagensgläser von 10 Gonokokkenkulturen wurden mit 3,5 ccm Kochsalzlösung pro Röhrchen abgeschwemmt und die Flüssigkeit im Brutschrank bei 37 Grad in einem Tage etwa zur Hälfte verdunstet und statt dessen die übrigbleibende Gonokokkenmulsion mit Chloroform aufgefüllt und einen Tag im Eisschrank aufbewahrt.

Nach etwa 48—72 stündigem Schütteln und nachdem der Extrakt wieder einige Tage im Eisschrank gestanden hatte, wurde etwa 5 Minuten zentrifugiert. Danach setzte sich ein milchiger, kaum aufrührbarer Brei ab, die überstehende, nach Chloroform riechende, klare Flüssigkeit wurde abpipettiert und zur Anstellung der K. B. R. verwandt. Der Titer dieses Extraktes betrug anfangs 0,04, nach 14 Tagen 0,07 und hielt sich auf dieser Höhe etwa 4 Monate. Nachdem wurde die Flüssigkeit trübe, was auf Unbrauchbarkeit des Antigens hinwies.

Wenig bewährt hat sich sowohl betreffs Haltbarkeit als auch Titerkonstants ein Trypaflavinextrakt. Es wurde bei der Herstellung dieses Antigens eine 1,5 % Trypaflavinlösung verwandt, d. h. jedes Röhrchen der Gonokokkenkulturen mit 3 ccm dieser abgeschwemmt, das ganze zusammengegossen und 24—48 Stunden geschüttelt. Der Titer dieses Antigens war anfangs 0,05, ging dann im Laufe der nächsten 14 Tage auf 0,08 und in weiteren 14 Tagen auf 0,1 zurück, wo er etwa 2 Monate blieb. Nach 3 Monaten war der Extrakt völlig unbrauchbar geworden.

Zur Konservierung des Antigens wurde weiterhin Glycerin versucht. Nach Abschwemmung der Kulturen mittels Kochsalzlösung wurde diese Suspension im Brutschrank bei 37 Grad getrocknet. Dem Trockensubstrat wurde 2 ccm reines Glyzerin pro Reagensglas zugesetzt und vorsichtig, jedoch nicht über 37 Grad erwärmt, bis sich diese Trockensubstanz mit der Platinöse in dem Glycerin verreiben ließ. Dieses Glycerin-Gonokokken-Gemisch wurde nach 48 stündigem Schütteln 8 Tage in den Eisschrank gestellt und dann der Titer bestimmt. Dieser betrug anfangs 0,03 nach 14 Tagen 0,05 und blieb darauf dauernd konstant. Dieses Antigen war die ganze Zeit der Versuchsdauer haltbar und wird auch jetzt noch verwandt.

Um eine möglichst lange Haltbarketit des Antigens zu gewährleisten, wurde analog der Herstellung der Extrakte für die Wassermann'sche Reaktion ein Gonokokkenantigen mittels Alkohol bereitet. Zunächst wurden die Gonokokkenkulturen wie bei einem gewöhnlichen Kochsalzextrakt abgeschwemmt und geschüttelt. Diese Suspension wurde in Petrischalen ausgegossen, in den Brutschrank bei 37 Grad gestellt und die Flüssigkeit soweit verdunstet, bis nur ein schwer verrührbarer Brei übrig blieb. Die verdunstete Flüssigkeit wurde dann durch etwa die halbe Menge

90% Alkohol ersetzt und aufs neue 48—72 Stunden, evtl. noch länger geschüttelt. Das Ganze stellte eine trübe, milchige Flüssigkeit dar. Dieser Extrakt hat sich bezüglich der Titerkonstanz sehr gut bewährt, da der Titer dauernd auf 0,03 stehen blieb. Außerdem hat das Antigen den Vorzug unbegrenzt lange verwendbar zu sein.

Konservierung des Extraktes mit $n/_{10}$ Natronlauge, ebenso mit Yatren scheiterte vollkommen. Der Laugenextrakt war in drei Wochen vollständig unbrauchbar, während ein mit verdünnter Yatrenlösung hergestelltes Antigen selbst in den größtmöglichsten Extraktverdünnungen hemmte, obwohl Yatren allein keine Eigenhemmung aufwies.

Ein Versuch mit erhitztem Phenolextrakt bot bezüglich der Haltbarkeit absolut keine Vorteile gegenüber dem nicht erhitzten, weshalb die Versuche nur mit letzteren ausgeführt wurden.

Neben diesen selbst hergestellten Extrakten wurde die K. B. R. außerdem mit den in der Literatur am häufigsten verwandten Vakzinen angestellt. Es kamen da vor allem das Labopharma der Firma Laboschin, das Gonargin „extra stark" der I. G. Farbenindustrie-A. G., das Arthigon „extra stark" der Firma Schering & Kahlbaum in Frage. Die beiden letzteren wurden mir von den Firmen in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt.

	Akute Gonorrhoe	Chronische Gonorrhoe	Gonorrhoische Komplikationen	Lues	Gravidität	Fragliche Gonorrhoe	Sonstige Erkrankungen
Labopharma	50,2%	95,5%	96,7%	20%	17,5%	5,5%	20,1%
Gonargin	52,6%	95,4%	93,7%	22,5%	22,5%	10,5%	21,3%
Artigon	25%	83,2%	72,2%	10%	12,5%	—	10,5%
Phenolextrakt	52,8%	94,4%	96,8%	12,5%	12,5%	10,5%	10,6%
Kochsalzextrakt	55%	94,3%	96,8%	15%	15%	10,5%	10,6%
Glycerinextrakt	31,8%	88,1%	93,2%	17,5%	17,5%	5,5%	14,6%
Chloroformextrakt	38,2%	86,6%	84,3%	17,5%	20%	5,5%	10,6%
Alkoholextrakt	47,1%	87,2%	96,2%	20%	17,5%	10,5%	18,1%
Trypaflavinextrakt	24,4%	70,6%	78,9%	7,5%	7,5%	—	7,1%
Antiforminextrakt	29,3%	74,9%	83,3%	5%	10%	—	10,6%

	Akute Gonorrhoe	Chron. Gonorrhoe	Go. Komplikationen	Lues	Gravidität	Fragliche Gonorrhoe	Sonstige Erkrankungen	
sehr stark pos.	2,9%	84,4%	84,3%	—	—	—	3,5%	
stark positiv	25,3%	—	6,2%	7,5%	5,0%	5,5%	5,5%	Labo-
positiv	17,6%	11,1%	6,2%	5%	10,0%	—	—	pharm
schwach positiv	4,4%	—	—	7,5%	2,5%	—	1,1%	
sehr stark pos.	14,7%	84,7%	81,2%	—	—	—	3,5%	
stark positiv	22,6%	5,5%	12,5%	7,5%	7,5%	10,5%	7,1%	Gonargin
positiv	8,8%	5,5%	—	10%	12,5%	—	3,5%	
schwach positiv	6,5%	—	—	5,0%	2,5%	—	7,3%	
sehr stark pos.	—	22,2%	25,0%	—	—	—	—	
stark positiv	3,0%	27,7%	25,0%	2,5%	—	—	3,5%	Arthigon
positiv	8,8%	33,3%	9,7%	2,5%	10,0%	—	3,5%	
schwach positiv	13,2%	—	12,5%	5,0%	2,5%	—	3,5%	
sehr stark pos.	—	83,3%	81,2%	—	—	—	—	
stark positiv	26,4%	—	12,5%	—	—	10,5%	—	Phenol-
positiv	14,7%	11,1%	3,1%	5,0%	5%	—	7,0%	extrakt
schwach positiv	11,7%	—	—	7,5%	7,5%	—	3,5%	
sehr stark pos.	4,4%	83,3%	78,1%	—	—	—	—	
stark positiv	29,4%	5,5%	15,6%	—	2,5%	10,5%	—	Kochsalz-
positiv	14,7%	11,1%	3,1%	5,0%	5,0%	—	7,1%	extrakt
schwach positiv	8,8%	—	—	10,0%	7,5%	—	3,5%	

	Akute Gonorrhoe	Chron. Gonorrhoe	Go. Komplikationen	Lues	Gravidität	Fragliche Gonorrhoe	Sonstige Erkrankungen	
sehr stark pos.	2,2%	58,8%	66,6%	—	—	—	—	
stark positiv	22,2%	23,5%	20,0%	—	—	—	—	
positiv	7,4%	—	6,6%	10,0%	7,5%	5,5%	11,1%	Glycerin-
schwach positiv	—	5,8%	—	7,5%	10,0%	—	3,5%	extrakt
sehr stark pos.	—	60,0%	63,2%	—	—	—	—	
stark positiv	14,6%	26,6%	15,8%	—	—	—	—	Chloro-
positiv	19,3 %	—	5,3%	5,0%	7,5%	—	7,1%	form-
schwach positiv	4,3%	—	—	12,5%	12,5%	5,5%	3,5%	extrakt
sehr stark pos.	2,9%	61,1%	77,7%	—	—	—	—	
stark positiv	26,6%	11,1%	11,1%	5,0%	7,5%	—	3,5%	Alkohol-
positiv	12,2%	15,0%	7,4%	12,5%	10,0%	10,5%	11,1%	extrakt
schwach positiv	5,4%	—	—	2,5%	—	—	3,5%	
sehr stark pos.	—	—	—	—	—	—	—	
stark positiv	6,6%	2,4%	26,3%	—	—	—	—	Trypafla-
positiv	17,8%	42,1%	47,3%	5,0%	7,5%	—	7,1%	vinextrakt
schwach positiv	—	7,1%	5,3%	2,5%	—	—	—	
sehr stark pos.	—	18,7%	33,3%	—	—	—	—	
stark positiv	2,9%	31,2%	20,0%	—	2,5%	—	—	Antiformin-
positiv	11,7%	25,0%	30,0%	5,0%	2,5%	—	7,1%	extrakt
schwach positiv	14,7%	—	—	—	5,0%	—	3,5%	

Insgesamt wurden 210 Seren untersucht und zwar alle vergleichsweise mit den vorher angeführten 10 Extrakten. Diese Seren setzten sich zusammen aus 34 Fällen mit akuter Gonorrhoe, 18 chronisch Gonorrhoekranken, 32 Fällen mit gonorrhoischen Komplikationen, 18 Patienten, bei denen eine Gonorrhoe differentialdiagnostisch in Frage kam, aber sowohl klinisch wie kulturell nicht sichergestellt werden konnte. Außerdem wurden zur Feststellung der Spezifität Seren von solchen Kranken ausgewählt, die erfahrungsgemäß und nach den Angaben der Literatur am häufigsten eine Mitreaktion ergeben. Es kamen also Seren von Luetikern und Seren von Graviden in Frage, von denen je 40 mit untersucht wurden. Außerdem 4 Seren von Patienten mit einem Ulcus duodeni, 2 mit Carcinoma ventriculi, 1 Serum eines an Anaemia pernicosa Erkrankten, eines Cholecystitiskranken, eines Patienten mit einer Furunkulose, 3 Patienten mit Hirnerkrankungen. Die restlichen Seren stammten von Patienten mit Ischias, Arthritis, Polyarthritis, Spondylitis, Arthritis deformans, ein Serum von einem Meningitiskranken und zwei Fälle mit unspezifischer Urethritis, bei denen eine Gonorrhoe nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Unter akuter Gonorrhoe wurden alle Patienten mit einer Gonorrhoea anterior bezw. anterior et posterior zusammengefaßt, die keinerlei Komplikationen aufwiesen und innerhalb von 4—6 Wochen abheilten. Unter chronischer Gonorrhoe wurden sämtliche Fälle, die sich über Monate hinzogen, verstanden, bei denen aber keinerlei Komplikationen bestanden. Unter die Rubrik „Komplikationen" fielen alle Fälle von Prostastitis, Epididymitis, Spermatocystitis, Adnexerkrankungen usw.

Da es nun auf die Prüfung der Spezifität, überhaupt auf die Prüfung der einzelnen Extrakte ankam, wurden die Seren der Gonorrhoiker zum Teil 2—3 mal untersucht, während die übrigen Seren alle nur einmal untersucht wurden.

In der ersten Tabelle sind die Resultate angegeben, die die verschiedenen Seren mit den einzelnen Extrakten ergaben. Wir sehen daraus, daß die verschiedenen Erkrankungen mit den einzelnen Extrakten untereinander stark differierende Resultate ergeben. Am gleichmäßigsten ist der Prozentsatz bei den Fällen mit chronischer Gonorrhoe und mit gonorrhoischen Komplikationen. Jedoch betrug auch hier die Differenz zwischen den

höchsten und niedrigsten Werten etwa 25 % wie z. B. zwischen den Resultaten von Labopharma, Gonargin und Trypaflavin. Die Ergebnisse von Labopharma, Gonargin, Phenolextrakt, Kochsalz- und Alkoholextrakt kommen sich sehr nahe, während die übrigen Antigene mehr oder weniger große Abweichungen zeigen und daher allgemein hinter den ersteren zurückbleiben.

Etwas größere Schwankungen bestehen zwischen den Erfolgen, die mit den verschiedenen Extrakten bei den akuten Gonorrhoefällen erzielt wurden. Hier beträgt die höchste Differenz etwa 30 %. Die besten Resultate zeigen der Kochsalz- und Phenolextrakt, denen aber Labopharma und Gonargin, ebenso der Alkoholextrakt fast gleichstehen. Diese haben einen Prozentgehalt von rund 50 % zu verzeichnen. Dann folgen absteigend der Chloroform-Glycerin-Antiforminextrakt, Arthigon und zuletzt der Trypoflavinextrakt.

Von den 18 Seren mit fraglicher Gonorrhoe reagierten zwei mit den meisten Extrakten positiv. Durch Arthigon, Trypaflavin- und Antiforminextrakt wurden diese Seren nicht miterfaßt, mit Labopharma, Glycerin- und Chloroformextrakt nur eines von beiden. Bei beiden Seren konnte später einwandfrei eine Gonorrhoe festgestellt werden. Im übrigen ergaben die Seren dieser Rubrik mit sämtlichen Extrakten negative Resultate.

Betrachtet man nun die Tabelle über Lues und Gravidität, so sehen wir, daß bei beiden, wie in der Literatur angegeben, ziemlich große Unspezifitäten auftreten. Im allgemeinen sind diese entsprechend den höheren oder niederen Werten, die mit den Antigenen bei Fällen mit Gonorrhoe erreicht wurden. So weisen Labopharma, Gonargin- und Alkoholextrakt bei Lues und Gravidität rund 20 % Unspezifitäten auf, wobei Gonargin die größte Mitreaktion erkennen läßt. Dagegen finden wir bei den Resultaten mit Trypaflavin-Antiforminextrakt und Arthigon entsprechend ihren sonstigen niederen Werten auch geringe unspezifische Reaktionen. Im Vergleich zu den guten Resultaten bei den Gonorrhoefällen sind die prozentualen Mithemmungen bei Lues und Gravidität mit Kochsalz- und vor allem dem Phenolextrakt verhältnismäßig niedrig.

Bei den übrigen Erkrankungen wie Arthritis, Urethritis usw. waren die Untersuchungsergebnisse sehr verschieden. Das Serum

von einem Meningitiskranken ergab bei sämtlichen Extrakten, mit Ausnahme von Labopharma und Trypaflavinextrakt einen positiven Ausschlag. In den anderen Fällen war eine Mitreaktion vor allem bei Arthritis- und Ischiaspatienten zu konstatieren. Jedoch sah man bei diesen, wie auch bei den anderen Seren von nicht Gonorrhoe-Kranken, selten eine Hemmung desselben Serums mit mehreren Extrakten, sodaß dadurch eine falsche Diagnose vermieden werden konnte. Die meisten unspezifischen Reaktionen ergaben Labopharma, Gonargin und der Alkoholextrakt, während auch hier die Ergebnisse mit Kochsalz- und Phenolextrakt verhältnismäßig günstig waren.

In der zweiten Tabelle sind die Ergebnisse der mit den einzelnen Extrakten angestellten Untersuchungen nach der Stärke des Reaktionsausfalles zusammengestellt. Es wurde dabei zwischen schwach positiven, positiven, stark positiven und sehr stark positiven Reaktionen analog der meist üblichen Einteilung bei der Wassermannschen Reaktion unterschieden. Damit ist eine bessere Auswertung der einzelnen Extrakte ermöglicht. Wir sehen daraus, daß die Hemmung der Hämolyse bei den verschiedenen Antigenen stark variiert. Vor allem fällt dies bei den Resultaten der Rubrik „akute Gonorrhoe" ins Auge, während es bei den Ergebnissen der chronischen Gonorrhoe und gonorrhoischen Komplikationen weniger hervortritt, wenn auch hier große Unterschiede z. B. zwischen Labopharma, Gonargin, Phenol-Kochsalz-Alkoholextrakt einerseits und Arthigon, Glycerin-Chloroform-Antiformin- und Trypaflavinextrakt andererseits bestehen. Ein bedeutender Unterschied zeigt sich einmal in den fast fehlenden „sehr stark positiven" Resultaten bei akuter Gonorrhoe gegenüber der chronischen und den Gonorrhoe-Komplikationen, mit Ausnahme von Gonarkin, das in 14 % sehr stark positiv ausfiel. Stark positiv reagierten fast gleichmäßig Labopharma, Gonargin, Phenol-Kochsalz-Glycerin- und Alkoholantigen, während die übrigen Extrakte mehr positive und schwach positive Resultate zeitigten.

Bemerkenswert ist außerdem die Tatsache, daß unspezifische Reaktionen nicht ein einziges Mal mit allen 10 Extrakten sehr stark positiv ausfielen. Stark positive Resultate bei nicht Gonorrhoe-Kranken ergab vor allem Gonargin und Labopharma und der Alkoholextrakt, während der Phenol- und Kochsalzextrakt meist positive oder schwach positive Reaktionen zeigte.

Zusammenfassung.

Die K. B. R. ergibt mit den einzelnen Extrakten ganz verschieden gute Resultate. Am besten haben sich von den untersuchten Extrakten der selbsthergestellte Phenol- und Kochsalzextrakt bewährt, da sie einerseits die verhältnismäßig höchsten positiven Resultate und im Vergleich dazu geringe Unspezifitäten zeitigten. Dabei ist zu bemerken, daß der Phenol- und Kochsalzextrakt sehr einfach herzustellen und der Phenolextrakt auch lange Zeit haltbar ist, während Kochsalzextrakt am besten alle drei Wochen erneuert wird.

Der Alkoholextrakt ergibt gute Erfolge bei den Gonorrhoefällen, zeigt jedoch eine ziemlich große Zahl unspezifischer Reaktionen. Dem gegenüber steht allerdings, daß er sich unbegrenzt lange aufbewahren läßt.

Für Gonargin und Labopharma gilt etwa das Gleiche wie für den Alkoholextrakt, da sie ebenfalls hohe positive, andererseits große Unspezilitäten erkennen lassen.

Der Glycerin- und Chloroformextrakt sind untereinander fast gleich zu bewerten. Bezüglich ihrer Verwendbarkeit muß man beachten, daß den relativ guten Resultaten bei den Gonorrhoefällen hohe Unspezifitäten gegenüberstehen.

Arthigon, Trypaflavin- und Antiforminextrakte ergeben bei akuter Gonorrhoe im Vergleich zu den übrigen Extrakten nur die Hälfte positiver Resultate. Sie dürften daher nicht zu empfehlen sein.

Im Ganzen kann man wohl sagen, daß für die Anstellung der K. B. R. wie bei der Wassermannschen Reaktion immer mehrere Extrakte verwendet werden müssen, von denen wenigstens zwei stark spezifisch reagieren. Dadurch wird einmal gewährleistet, daß positive Seren in möglichst großer Spannweite miterfaßt werden, während andererseits mit großer Sicherheit eine unspezifische Reaktion vermieden wird, da diese meist nur in einem Extrakt, selten in zweien Hemmung der Hämolyse hervorruft.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pficht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. *Ruete* für die Ueberlassung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Albanese, A. Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 36, S. 685.

Balbi, E. e. G. Balduzzo. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 25, S. 150.

Barringer, Emil Dunning and Edda von Bose. Ref. Ztbl. für Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 16, S. 456.

Benech, Jean. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 30, S. 139.

Bezançon, F., Mathieu-Pieree Weil et M. Rubinstein. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 19, S. 550.

Bilbao, Rafael. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 36, S. 101.

Brühl, Robert. Ztbl. f. Gyn. Jg. 52, Nr. 9, S. 539—541.

Bruck, S., Behrmann und W. Rosenberg. Klin. Woch. Jg. 5, Nr. 26, S. 1176—1179.

Brünauer, St. R., R. Müller u. W. Oppenheim. Arch. f. Derm. u. Symph. Bd. 151, S. 463.

Buquicchio, A. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 25, S. 150.

Cervera, N. u. S. G. Reinoso. Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 18, S. 725.

Cohn, A. u. E. Gräfenberg. Ztschr. f. Hyg. u. Infekt. Krankh. Bd. 104, H. 1/2, S. 128—144.

Cohn, A. Dtsch. med. Woch. Jg. 52, Nr. 41, S. 1717—1718.

„ Dermat. Ztschr. Bd. 55, S. 115—124.

„ Dermat. Wochenschr. 1929 II, S. 1370—75.

Cook, M. W. u. D. D. Stafford. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 4, S. 292.

Dombray, Pieree. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 21, S. 518.

„ Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 23, S. 588.

Dörffel, J. Tabelle über Komplementablenkung bei Gonorrhoe. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 27, S. 241.

„ Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 160, S. 286—289.

Engelhardt, W. u. P. Summent. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 162, S. 240—252.

Escudero, A. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 22, S. 891.

Finkelstein, J. A. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 15. S. 114.

Förster, R. Münch. med. Woch. 1930 II, S. 1877—1879.

Frei, W. Deutsch. med. Woch. 1929 II, S. 2055—2056.

Freudenthal, W., M. Fischer u. Margarete Stern. Klin. Wochschr. 1929 I, S. 303—306.

Freudenthal, W. u. K. Heymann. Arch. f. Derm. u. Syphil. Bd. 159, S. 468.

Funk, C. Fr. Dermat. Ztschr. Bd. 55, S. 125—130.

Gans. Diskussion aus Verhandlungen. Arch. f. Derm. u Syph. 1926, Bd. 151.

Gelmann, G. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 35, S. 577.
Gheorghiu, J. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 35, S. 577.
Gibson u. Wiley. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 10, S. 406.
Gnocchi, L. Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 18, S. 286.
Goldschmidt, K. L. Arch. f. Dermat. und Syph. Bd. 162, S. 1—8.
Gräfenberg. Arch. f. Gyn. Bd. 125, H. 3.
Greszcykiewicz u. Terajewicz. Ref. Ztbl. Bd. 24, S. 702.
Hartmann, George. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 10, S. 207.
Hecht, Hugo. Dermat. Woch. Bd. 84, Nr. 20, S. 676—681.
" Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 31, S. 285.
Heiner, Lajos. Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 21, S. 518.
Heiner, Ludwig v. Dermat. Woch. Bd. 83, S. 1942—1949.
Heuck u. Lochbrunner. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 145, S. 164.
Hoeden, J. van der. Klin. Woch. 1929 I, S. 1028—1029.
Holböll, S. A. Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 37, S. 547.
Hopf, G. Med. Klin. 1930 I, S. 970—971.
Jaja, G. Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 25, S. 151.
Jaskolko, S. Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 21, S. 517—518 und Bd. 22, S. 585.
Jausion et Diot. Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. Bd. 22, S. 890.
Jausion, Meersmann und Pecker. Ref. Ztbl. f. Haut- und Geschl. Krankh Bd. 24, S. 702 und Bd. 25, S. 149.
Kadisch, E, Dermat. Woch. Bd. 85, S. 1029—1031.
Karischewa, K. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 161, S. 82—85.
Kloeppel, F. W. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 147, S. 477.
Korockina u. *Korneco.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 30, S. 404.
Kristjansen, Age. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 37, S. 770.
Kwiatkowski u. *Legezynski.* Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 157, S. 527.
Lailey u. *Gruskhank.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Bd. 3, S. 502.
Léri, A., Ach. Urbain, J. A. Lievre et *Jean Weil.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 36, S. 404.
Levin, E. M. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 163, S. 177—180.
Levy-Sodal, Ed., Jean Paraf et *M. Pariente.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 33. S. 408.
Martland, E. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 11, S. 365.
Maurizio, E. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 37, S. 140.
Morello, Una Luis. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Rrankh. B 36, S. 684.
Müll, R. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 160, S. 246.
Novotel'nova, O. u. *L. Bibinova.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 37, S. 270.
Osmond, S. E. u. *J. O. Oliver.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 33, S. 625.
Osmond, T. E. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 6, S. 396.
Oliver, John. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 34, S. 384.

Oppenheim, M. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 160, S. 245. — Wiener kl. Woch. Jg. 41, Nr. 13. S. 471. — Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Bd. 31, S. 444.
Pellegrini, Lorenzo. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 17, S. 233.
Podestà, G. B. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 27, S. 565.
Poehlmann. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 37. S. 167.
Priestley, A. H. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 6, S. 397.
Rubinstein, M. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 20, S. 374 u. Bd. 23. S. 587.
Rubinstein u. *Gauran.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 12, S. 423.
Savnik u. *Procházka.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 6, S. 544 u. Bd. 11, S. 442.
Sonea u. *Vintici.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 22, S. 586.
Spicca, G. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 22, S. 119 u. Bd. 25, S. 150.
Scholz u. *Dörffel.* Dtsch. med. Woch. 1929 I. S. 134—136.
Szwojnicka, Z. u. *T. Zawodzinski.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 36, S. 263.
Torrey, John C., M. A. Wilson and *George Bückell.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 7, S. 430.
Tulloch, W. J. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 12, S. 210—211 u. Bd. 17, S. 595.
Wilson, Forbes u *Schwartz.* Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 11, S. 366.
Wreszynski, E. Med. Klin. Jg. 23, Nr. 43, S. 1653—1655.
Zoon, J J. Ref. Ztbl. f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 30, S. 139.
Zelitschewa. Dermatologische Zeitschrift Bd. 61, Heft 4, 1931.

Lebenslauf.

Ich, Norbert Brühl, wurde am 14. 12. 04 als Sohn des Knappschaftsdirektors Alfons Brühl und seiner Ehefrau Johanna geb. Stinner zu Herdorf, Kreis Altenkirchen, geboren. Konfession katholisch. Ich besuchte zunächst die Volksschule zu Herdorf, später das Staatliche Gymnasium zu Hadamar, wo ich 1923 die Reifeprüfung ablegte. Nach einigen Semestern Theologiestudiums wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und bestand im Mai 1928 die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich in Bonn, München, Innsbruck und Marburg, wo ich im Juni 1931 die ärztliche Staatsprüfung ablegte. Seit dem 15. Juni 1931 bin ich als Medizinalpraktikant in der Universitäts-Hautklinik beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren folgende Herren Professoren und Dozenten:

Arndt, Boeminghaus, Böker, Brock, Ceelen, Diepgen, Döderlein, Ebbecke, Eimer, Enke, Eymer, Fischer, Freudenberg, Geinitz, Göppert, Groth, Grüter, Gürber, Hildebrand, Jakobi, Junkersdorf, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kreinz, Kretschmer, Lang, Lexer, Loebell, Matthaei, Mauz, Mayer, Mie, Müller, Naegeli, Naujoks, Neumann, Oltmanns, Pfannenstiel, Pfaundler, Pfeiffer, Quast, Ranzi, Ruete, Schenk, Schmidt, Schwenkenbecher, Slauck, Sobotta, Staudinger, Steyrer, Stöhr, Stubenrauch, Thörner, Uffenorde, Versé, Weber, Wiedhopf, Zumbusch.